

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE QUELQUES DÉRIVÉS AZOTÉS
DE L'ACIDE PINONIQUE

THÈSE

pour l'obtention du grade
de Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Novembre 1954

PAR

MANUEL, GUILLERMO PENA - SUAREZ
Pharmacien de l'Université Nationale de BOGOTA (Colombie)

Membres du Jury :

MM. R. CHARONNAT, Président
R. TRUHAUT, Professeur
R. MOREAU, Maître de Conférences

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. RENÉ FABRE, *Doyen*, C. *, § I.
DELABY, *Assesseur*, O. *, § I.
G. CUVIER, *Secrétaire Général*, § I.
MM.
L. JEANDEL, *Secrétaire*, § I. E. BUVAT, *Commis*, § I.
A. QUILLIOT, *Rédacteur*. M^{lle} M. DENNY, *Commis*.
M^{me} M.-L. ESPINASSE, *Rédactrice*, § A.

PROFESSEURS

MM. FABRE, C. *, § I.	Toxicologie.
DELABY, O. *, § I.	Pharmacie chimique.
FLEURY, *, § I.	Chimie biologique.
PICON, O. *, § I.	Chimie minérale.
MASCRE, O. *, § I.	Botanique.
JANOT, *, § I.	Pharmacie galénique.
CHARONNAT, *, § I.	Chimie organique.
VALETTE, *, § I.	Pharmacodynamie.
BEDEL, *, § I.	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie.
PARIS, § A.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
GUILLOT, *, § I.	Physique.
GAUTIER, § I.	Chimie analytique.
LAMBIN (M ^{lle}), § I.	Microbiologie.
RAOUL, § A.	Zoologie appliquée.
DOMANGE, *, § I.	} Professeurs à titre personnel.
COURTOIS, *, § A.	
CRÉTÉ, § A.	
MORETTE, *, § A.	} Professeurs sans chaire.
CAVIER, § I.	
TRUHAUT, *, § I.	

Doyen honoraire : M. RADAIS, C. *, § I.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DÉLÉPINE, C. *, § I. et LEBEAU, C. *, § I., Membres de
l'Institut.
BOUGAULT, C. *, § I., HERISSEY, C. *, § I.
LAUNOY, O. *, § I.

MAITRES DE CONFERENCES

MM. MOREAU, § A.	Sciences physiques et chimiques.
GUY	Sciences physiques et chimiques.
GERMAN, § A.	Sciences naturelles.
N	Sciences naturelles.
N	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. CORRIEZ, § I.	Physique.
HARISPE, § A.	Chimie générale et pharmaceutique.
DEYSSON	Botanique.
GIRARD, § A.	Chimie biologique.
MANGEOT, § A.	T. P. quatrième année.
PIETTE, § A.	Biologie animale.
RENAULT H., § A.	Chimie analytique.
DESVIGNES	Microbiologie.
BORY	Sérologie.

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

MM. GOUTAREL, § A.	Pharmacotechnie galénique.
QUEVAUVILLER, § A. ..	Pharmacodynamie.
WAROLIN	Pharmacotechnie chimique.
Conservateur	M. GARNIER, *, § I.
Bibliothécaires	M ^{lle} LAVAUD, § I.
	M ^{me} KREHMER.

A Monsieur le Professeur CHARONNAT,

En témoignage de ma profonde
reconnaissance.

A mes Parents.



A ma chère Patrie la Colombie.

I N T R O D U C T I O N

Monsieur le Doyen R. FABRE de la Faculté de Pharmacie de Paris, lors de sa visite officielle à Bogota, a vivement engagé les étudiants en Pharmacie de l'Université de Colombie à venir acquérir en France leur diplôme de Docteur en Pharmacie. Nous avons été aussitôt conquis par cette suggestion, et nous avons pu décider notre père, grand ami de la France, à nous permettre de venir terminer nos études dans ce pays qu'il aimait tant.

Monsieur CHARONNAT a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et, comme le temps de notre séjour en France était limité à un an, il a bien voulu choisir pour nous un sujet de travail qui ne nous entraînerait pas trop loin : l'étude des amides de la série pinonique lévogyre. Ces dérivés n'ont jamais été préparés ; seuls, dans la série droite, l'amide pinonique et l'anilide pinonique ont été décrits par Melle HAM (1) en 1953.

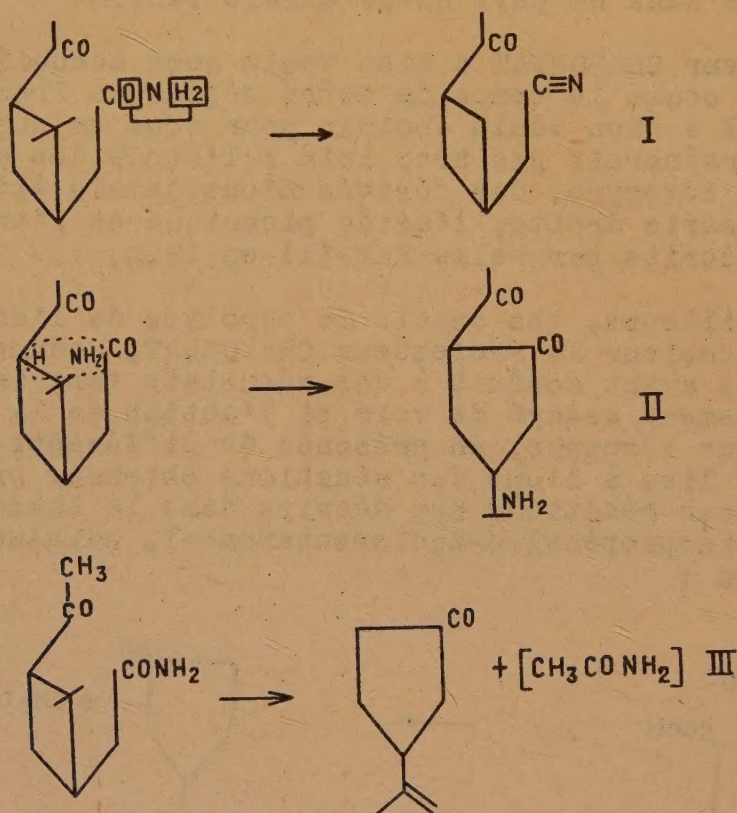
Par ailleurs, les essais de pyrolyse de l'acide pinonique entrepris par Monsieur le Professeur CHARONNAT, Madame HARIPE et plusieurs élèves ayant conduit à des résultats fort intéressants, nous avons également essayé de voir si l'action de la chaleur sur l'amide pinonique lévogyre, en présence de différents oxydes métalliques, donnait lieu à l'une des réactions obtenues précédemment. La première de ces réactions est décrite dans la thèse de M. BOIME(2) et conduit à l'isopropényl-3-cyclopentanone-1, suivant le schéma de décomposition :



La deuxième, décrite dans la thèse de Melle HAM (1) est une décomposition qui respecte le groupement acétyl de la molécule et aboutit à l'acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)-3 cyclopentanone-1 suivant la réaction :

avec dans les deux cas perte de l'oxhydrile du carboxyle, et fermeture de la chaîne sur un noyau cyclopentanique.

Il était intéressant de voir si, avec l'amide, on pouvait obtenir, avec départ du groupement NH_2 analogue à l'oxhydrile du carboxyle de l'acide, l'un ou l'autre de ces dérivés. Nous avons pu constater qu'il ne s'en forme pas ; l'amide subit probablement une déshydratation en nitrile, avant que la fermeture de la molécule ait pu s'effectuer ; il est donc vraisemblable que la vitesse de la réaction I doit être plus grande que celle de la réaction II, mais la réaction paraît plus complexe car il se dégage aussi de l'ammoniac III.



Nous avons divisé l'exposé de ces recherches en quatre chapitres :

- I - Court historique de l'acide pinonique et des amides.
- II - Préparation de la matière première : l'acide 1-pinonique cis et son chlorure.
- III - Préparation de quelques amides :
 - a) 1-pinonamide
 - b) 1-N-méthylpinonamide
 - c) amino 1 éthyl 2 N pinonamide

d) 1-N-éthyl et 1-N-propylpinonamide

e) anilide 1-pinonique

et de leurs dérivés.

IV - Essais de fermeture de la chaîne de l'amide 1-pinonique.

Avant d'aborder l'exposé même de notre travail, nous tenons à exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur CHARONNAT, Professeur de Chimie Organique à la Faculté de Pharmacie de Paris, Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, notre reconnaissance de nous avoir accueilli dans ses laboratoires et d'avoir toujours montré à notre égard une si bienveillante et si vigilante attention, afin de nous faire profiter au maximum des ressources de son incomparable érudition.

Nous remercions également Monsieur le Professeur TRUHAUT, Professeur sans chaire à la Faculté de Pharmacie de Paris, et Monsieur le Professeur MOREAU, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, de Paris, qui ont bien voulu accepter de faire partie du jury de soutenance de cette thèse.

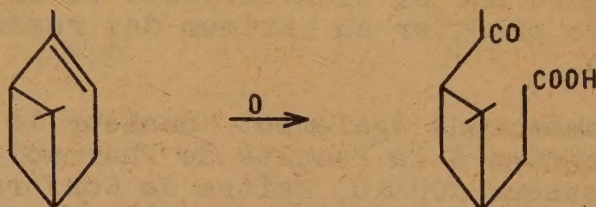
Il nous est particulièrement agréable d'apporter ici à Madame J.V. HARISPE, Assistante de la Chaire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Paris, l'expression de nos sentiments reconnaissants pour l'aide précieuse et les conseils qu'elle n'a cessé de nous donner au cours de l'élaboration de ce travail.

Enfin, nous remercions également tous nos collègues de Laboratoire et particulièrement M. A. BOIME; ils nous ont réservé un accueil chaleureux et amical qui nous a profondément touché.

Chapitre I

A) APERCU HISTORIQUE SUR L'ACIDE PINONIQUE.

L'acide pinonique est un céto-acide dérivé du pinène ; son importance est primordiale : issu de l'oxydation du pinène en milieu alcalin, il en conserve la structure

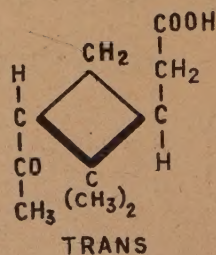
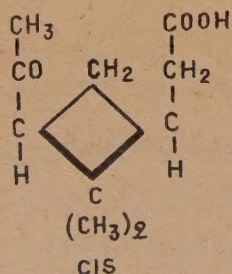


et l'établissement de sa constitution a conduit à admettre définitivement la formule du pinène proposée par WAGNER en 1894 (3).

Il a été, en outre, le point de départ de la synthèse du pinène réalisée pour la première fois en 1921 par RUZICKA et TREBLER (4).

La première mention de cet acide est attribuée à TIEMANN et SEMMLER (5) qui, dès 1895 obtinrent, par oxydation permanganique de "l'essence de térébenthine française", un acide cétonique huileux $C_{10}H_{16}O_2$ qu'ils dénommèrent pinonique ; TIEMANN (6) a pu obtenir ensuite ce même acide à partir de l'acide campholénique et BAEYER (8) reprenant l'expérience de TIEMANN et SEMMLER a pu isoler enfin un acide pinonique racémique cristallisé F. 103-104°.

De par sa constitution l'acide pinonique existe non seulement sous les formes dextrogyre, lévogyre et racémique, - conséquence de la présence de deux atomes de carbone asymétriques non indépendants, - mais aussi sous les formes cis et trans dues à la présence du cycle butanique



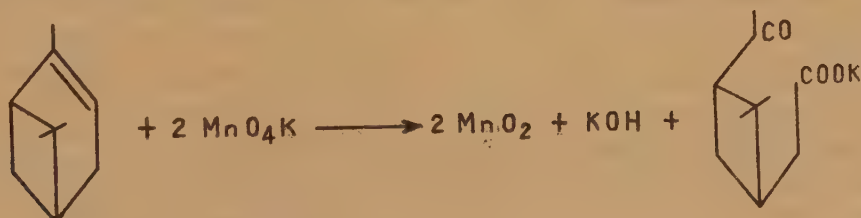
les formes cis dont des solides bien cristallisés, les formes trans sont des liquides visqueux d'où la difficulté des premiers auteurs pour isoler des produits purs.

Ce n'est qu'en 1908 que BARBIER et GRIGNARD (9) obtinrent pour la première fois, à partir de l'essence de Bordeaux, un acide pinonique lévogyre solide lequel après distillation et recristallisation fond à 68-69° et a un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D = - 90^{\circ}5$.

En 1909, GILDEMEISTER et KOLLER en opérant de la même façon mais sur un pinène dextrogyre ont réussi à séparer, - après élimination des produits neutres formés dans l'oxydation par une extraction préliminaire à l'éther, en milieu alcalin -, un acide droit cristallisé F. 68-69° ayant un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D = + 88^{\circ}3$.

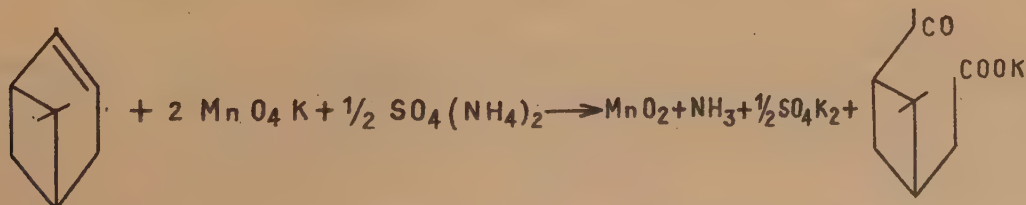
En 1920, RUZICKA (10) isole l'acide actif sans avoir éliminé préalablement les produits neutres de l'oxydation, mais en le transformant en ester méthylique plus aisément distillable que l'acide lui-même, ester qu'il hydrolyse ensuite.

C'est en 1923 que DUPONT et BRUS (11) s'aperçoivent qu'il y a isomérisation au cours de l'oxydation et que les rendements en produits actifs purs ne peuvent, de ce fait, être très élevés. Ils mettent en évidence l'action néfaste de l'alcali issu de la réaction qui non seulement racémise l'acide mais le transforme en goudron.



En conséquence, ils conduisent l'oxydation à 40° et sous courant de gaz carbonique.

Enfin, à partir de 1936 Monsieur DELEPINE (12) a pu montrer que l'action de la potasse n'est pas une action racémisante, mais une action isomérisante : cis → trans. Pour éviter cette action de la potasse il met au point un procédé d'oxydation en présence de sulfate d'ammonium qui substitue l'ammoniaque à la potasse libre issue de la réaction, et opère en présence de glace.



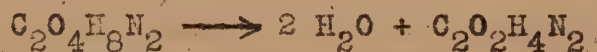
Il obtient ainsi, après élimination des produits neutres et en évitant la distillation qui isomérisé les acides, 64 g d'acide pinonique dextrogyre cristallisé, à partir de 68 g de pinène d'Alep. Par recristallisation cet acide dextrogyre peut atteindre un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D = + 98^\circ$. Cette méthode a été, par la suite, modifiée par M. CHARONNAT et ses élèves qui a substitué PO_4E_3 au $SO_4(NH_4)_2$. Nous verrons dans la partie expérimentale le détail de ce procédé qui nous a permis d'opérer, avec les moyens dont dispose le laboratoire, sur une quantité de pinène plus importante que dans le procédé initial de M. DELEPINE.

Avant d'entrer dans le détail de nos expériences nous présentons un court historique sur les amides et leurs préparations.

B) COURT HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DES AMIDES ET DE LEURS PREPARATIONS.

BAUHOFF (14) a le premier fait mention d'un composé solide blanc obtenu par action de l'ammoniaque sur l'éther oxalique, insoluble dans l'eau, et, par conséquent différent de l'oxalate d'ammonium. Cette observation passa inaperçue car on n'avait, à cette époque, aucune idée de la nature du composé neutre ainsi obtenu et qui n'était autre que l'oxamide.

En 1830 DUMAS (15) montrait que la distillation sèche de l'oxalate d'ammonium conduisait, à côté d'un dégagement gazeux important formé principalement d'oxyde de carbone, de gaz carbonique, d'ammoniac d'eau et de cyanogène, à un corps solide que DUMAS dénomma oxamide, et qui apparaissait comme le terme intermédiaire de la dégradation des sels ammoniacaux conduisant finalement aux nitriles



Deux ans plus tard, WOHLER et LIEBIG (16) obtinrent un nouvel amide, le benzamide, en faisant réagir le gaz ammoniac sur le chlorure de benzoyle



mais cette réaction ne peut être généralisée à cette époque car le chlorure de benzoyle était le seul chlorure d'acide connu et il fallut attendre pour que, par la préparation des divers chlorures d'acides réalisée par CAHOUS (17), on put préparer un grand nombre d'amides.

Par ailleurs, LIEBIG reprenant l'expérience initiale de BAUHOFF constata que l'action de l'ammoniac sur l'oxalate d'éthyle donnait l'oxamide de même que CHANCELL en 1844 obtint le butyramide par action de l'ammoniac sur le butyrate d'éthyle.

En 1842 BALARD (18) introduisit la notion d'amide acide en préparant la camphoramate d'ammonium et l'acide phtalamique.

En 1849 WURTZ introduisait les amides substitués obtenus par action des amines sur les esters ou les chlorures d'acides que GERHARDT et GIOZZA en 1850 dénommèrent amides secondaires ou tertiaires.

MODE DE PREPARATION DES AMIDES.

Nous rappellerons brièvement les différents modes d'obtention des amides.

I - Mode d'obtention des amides non substituées à l'azote.

1°) Deshydratation des sels ammoniacaux par la chaleur.

Ainsi l'acétate d'ammonium chauffé à 200-230° donne l'acétamide (19)



MENSCHUTKIN (20) montre que la réaction est réversible, comparable à la formation des éthers-sels à partir des acides et des alcools et soumise aux lois des équilibres.

2°) A partir des acides.

La distillation des acides aliphatiques avec du sulfo-cyanure de potassium ou d'ammonium donne les amides à côté de nitriles (21,22,23,24).



Ce procédé n'est applicable qu'aux amides de la série aliphatique; les amides d'acides aromatiques donnent dans les mêmes conditions, surtout des nitriles.

3°) A partir des nitriles.

L'hydrolyse ménagée des nitriles a été réalisée d'abord par ENGLER (25) qui les chauffait à 180° avec de l'eau.



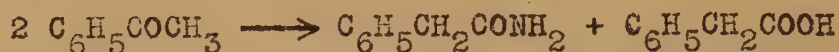
Elle est plus rapide et a lieu à 100° si l'on chauffe le nitrile soit avec une solution alcoolique concentrée d'alcali (26) soit avec un acide minéral. (27)

4°) A partir des aldéhydes.

On procède à l'oxydation des aldéhydes avec du persulfate d'ammonium en présence de chaux (28).

5°) A partir des cétones mixtes aromatiques.

Le sulfure d'ammonium (obtenu en saturant d'hydrogène sulfuré une solution aqueuse concentrée d'ammoniaque) en présence de soufre) transforme les cétones mixtes en acides et amides ayant le même nombre d'atomes de carbone par une transposition dont le mécanisme n'est pas encore éclairci (29,30).



6°) Oxydation des amines en amides.

La transformation des amines en amides par oxydation (31) a lieu d'après KINDIER (32) en donnant intermédiairement des amino-alcools.



7°)

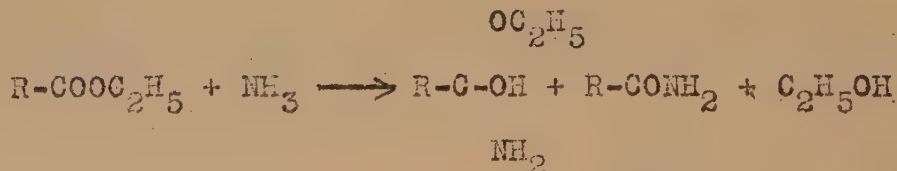
Il y a une méthode spéciale pour les amides aromatiques qui consiste à faire agir le chlorure de carbamyle sur les carbures aromatiques en présence de chlorure d'aluminium : ce procédé est précieux pour la synthèse des amides dans lesquelles le groupement fonctionnel est fixé sur le noyau (33).



8°) Action de l'ammoniac

a) sur les éthers-sels.

L'ammoniac donne avec les éthers-sels l'amide et l'alcool (34)



b) sur les anhydrides d'acides.

Ceux-ci donnent avec l'ammoniac des amides et des sels ammoniacaux (35,36).



c) sur les chlorures d'acides.

L'halogène des chlorures, bromures ou iodures d'acide est facilement remplacé par le groupe amino aussi bien en série aliphatique qu'en série aromatique ou cyclanique. C'est le mode le plus général de préparation des amides (37-38-39).



II - Mode d'obtention des amides N-substitués

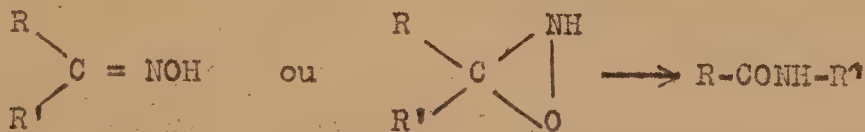
1°) Alcoylation directe des amides.

Les amides sodés soit au moyen de l'amidure de sodium dans le benzène (40) ou l'ammoniac liquide, soit au moyen de l'éthylate de sodium et traitées ensuite par les iodures d'alcoyle ou les sulfates doubles d'alcoyle et de potassium, donnent des amides substituées



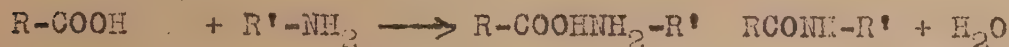
2°) A partir des oximes.

BECKMANN (41) a montré que les cétoximes se transforment en amides substituées sous l'influence de certains réactifs (pentachlorure de phosphore, acides chlorhydrique, sulfurique ou acétique cristallisable, chlorure d'acide benzènesulfonique dans la pyridine ou dans un alcali) :



Cette réaction a lieu aussi bien pour les oximes des cétones aliphatiques que pour les oximes de la série aromatique ou cyclique.

3°) Action d'une amine primaire ou secondaire sur un chlorure d'acide, un éther-sel, un anhydride, un acide (42,7), un cétène



Parmi les diverses méthodes que nous venons d'énumérer et qui sont susceptibles de conduire aux amides pinoniques, nous n'avons, en définitive, retenu que l'action de l'ammoniac sur le chlorure de l-pinonyle pour la préparation de l'amide l-pinonique et l'action des amines primaires sur le chlorure de l-pinonyle pour la préparation des amides N-substituées de l'acide l-pinonique.

Nous n'avons pas pu recourir la méthode la plus simple, l'action d'une amine sur un ester, car l'action d'une amine peut suffire à isomériser plus ou moins l'acide cis-pinonique en son isomère trans.

Nous décrivons dans la partie expérimentale la préparation et les caractères de ce nouveau chlorure d'acide qui nous a permis d'obtenir ces quelques amides pinoniques de la série gauche

Chapitre II

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION DE L'ACIDE 1-PINONIQUE.

L'acide pinonique, céto acide en C_{10} provient de l'oxydation du pinène



Nous avons préparé l'acide 1-pinonique à partir d'une essence de térébenthine de Bordeaux du commerce, sans rectification préalable, dont la déviation polarimétrique observée dans un tube de 2 dm est $\alpha_D = -61^{\circ}5$, appliquant le principe général de cette préparation, c'est-à-dire : oxydation permanganique de l' α pinène (méthode DELEPINE (13)) et utilisant la technique proposée par MM. CHARONNAT et BOIME qui permet d'opérer sur de grandes quantités, de pinène non spécialement purifié.

Mode opératoire.-

Dans un récipient muni d'un agitateur mécanique, nous avons mis :

1.475 grammes de permanganate de potassium

680 grammes d'essence de térébenthine

15 litres d'eau distillée.

Nous avons agité en laissant la température atteindre 35° ; à ce moment, nous avons ajouté de la glace, et refroidi extérieurement de manière à maintenir la température du mélange à 35° pendant toute la durée de l'oxydation. Nous avons, d'autre part, maintenu le pH de la solution vers 8 en ajoutant de l'acide phosphorique officinal (50 %), 50 ml chaque fois; nous avons employé au total 250 ml de solution acide. Le permanganate est complètement décomposé au bout d'une heure, ce qu'on peut reconnaître par une touche sur papier filtre. Nous avons essoré le bioxyde de manganèse et lavé le précipité à l'eau chaude.

Le filtrat est débarrassé des corps neutres provenant de l'oxydation, par agitation avec 4 fois 500 ml de chloroforme, après addition de la quantité de soude nécessaire pour atteindre pH = 10.

Le liquide épuisé est ensuite acidifié avec de l'acide sulfurique à pH = 1 et extrait avec 4 fois 500 ml de chloroforme après addition de chlorure de sodium pour diminuer la solubilité de l'acide pinonique dans la phase aqueuse.

Les extraits chloroformiques sont desséchés sur du sulfate de sodium anhydre et après élimination du solvant par distillation, abandonnés à la cristallisation par refroidissement.

Acide brut obtenu = 388 grammes

Rendements : 57 %.

$[\alpha]_D^{20} = - 63^{\circ}9$ (CHCl_3 à 10 %.)

L'oxydation donne à côté de l'acide pinonique un ceto-alcool défini. l'hydroxy-2 pinanone-3 en quantité assez importante, ce qui diminue forcément le rendement en acide pinonique.

Par ailleurs, nous sommes partis d'une essence de térébenthine de Bordeaux brute qui était loin d'être du pinène pur.

Purification.-

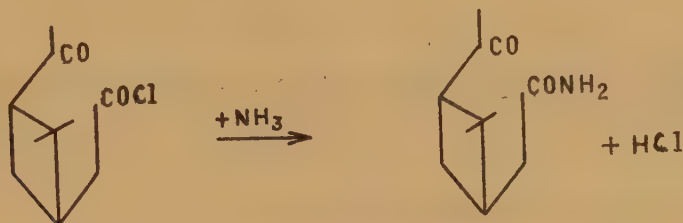
Avec l'essence de térébenthine de Bordeaux on obtient comme avec tout mélange de pinène α et β , un mélange d'acide pinonique, et d'acide nopinique, leur séparation est basée sur l'insolubilité du nopinate de sodium dans l'eau. On neutralise avec du bicarbonate de sodium 184 grammes d'acide (1 M) additionnés de 84 grammes de bicarbonate (1 M) dans 100 ml d'eau. On essore sur buchner le nopinate de sodium qui a cristallisé. Du pinonate de sodium qui reste en solution on sépare l'acide par acidification par une solution (25 %) d'acide sulfurique, puis extraction à l'éther. La solution étherée est agitée avec une solution de chlorure de sodium concentrée pour enlever l'acide sulfurique qui aurait pu être entraîné sans dissoudre l'acide organique, l'éther est distillé; l'acide cristallise. Nous l'avons recristallisé plusieurs fois dans du benzène jusqu'à obtention d'un acide pinonique dont le pouvoir rotatoire est $\alpha_D = - 78^{\circ}$, mesure faite en solution chloroformique à 10 p.100.

Acide purifié obtenu = 360 grammes

Rendements en acide purifié = 51 %.

II - PREPARATION DU CHLORURE DE PINONYLE LEVOGYRE.

Nous avons préparé le chlorure de δ -pinonyle selon la méthode indiquée dans la thèse de Melle HAM pour la préparation du chlorure de pinonyle droit; ce chlorure de δ -pinonyle n'était pas décrit à ce jour.



MODE OPERATOIRE.-

Dans un récipient avec réfrigérant à reflux, nous avons mis 18,4 grammes (1/10 M) d'acide 1-pinonique dissous dans 20 ml de benzène anhydre et ajouté peu à peu 14,88 grammes (1/10 M) de chlorure de thionyle fraîchement distillé, dilué dans 20 ml de benzène anhydre.

Nous avons chauffé au bain-marie à reflux environ pendant 2 heures 30 jusqu'à cessation de dégagement d'acide chlorhydrique.

Nous avons distillé sous vide le liquide obtenu après élimination préalable du solvant à la pression ordinaire.

Chlorure de pinonyle obtenu = 15,4 gr

Rendements = 77 %

E_b₁₅ = 142°

²²_D = 1,4767

¹⁶_d₁₆ = 1,0834

²⁰_{[α]_D} = - 31°91 (sol. C₆H₆ à 5,5%)

Les caractéristiques du chlorure de l'acide droit obtenu par Melle HAM étaient :

Rendement = 80 %

E_b₁₅ = 138-140°

²²_D = 1,4750

¹⁶_d₁₆ = 1,0866

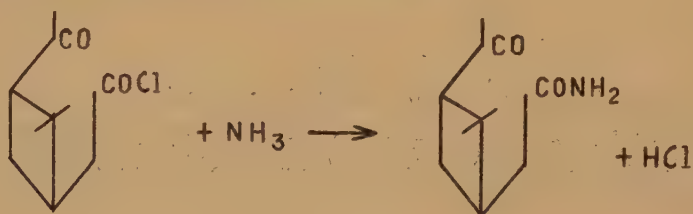
²⁰_{[α]_D} = 19°4 (sur le chlorure liquide)

Chapitre III

PREPARATION DES AMIDES

Les amides l-pinoniques n'étaient pas connus, nous les avons préparés à partir du chlorure précédent.

I - PREPARATION DE L'AMIDE l-PINONIQUE



Nous avons préparé l'amide l-pinonique par action d'un courant d'ammoniac desséché sur le chlorure de l-pinonyle en ayant soin de refroidir pour modérer la réaction.

Mode opératoire.-

Dans un ballon muni d'un bouchon à deux tubulures, et refroidi extérieurement avec de la glace, nous avons mis 5 grammes de chlorure de l-pinonyle, récemment distillé, dissous dans 25 ml d'éther anhydre et nous avons fait passer un courant d'ammoniac desséché préalablement par passage sur une colonne d'hydroxyde de sodium en pastilles. La durée du passage du courant a été d'environ 15 minutes.

La solution étherée est essorée. Le précipité formé est un mélange de chlorure d'ammonium, d'amide l-pinonique et d'acide l-pinonique, produit de l'hydrolyse du chlorure de l-pinonyle qui est extrêmement sensible à l'action de l'humidité.

Purification.-

Le mélange est traité par de l'alcool butylique normal qui permet de séparer le chlorure d'ammonium insoluble dans cet alcool.

On obtient un mélange d'amide l-pinonique, d'acide l-pinonique et d'un peu de pinonate de butyle venant de l'estérification facile de l'acide l-pinonique ; après évaporation de

l'alcool butylique, on sépare l'amide de l'acide pinonique et du pinonate de butyle avec l'éther. L'amide l-pinonique est insoluble dans l'éther. On essore. Nous l'avons recristallisé dans l'alcool éthylique et obtenu ainsi 3,7 grammes d'amide l-pinonique.

Rendements = 81 %.

F. = 120° (P.F. amide d pinonique 120°)

$[\alpha]_D^{20} = -40^{\circ}1$ (Sol. C_2H_5OH à 4,4 %.)

Analyse :	Calculé. pour $C_{10}H_{17}O_2N$	Trouvé
C %.	65,5 %.	65,7 %.
H %.	9,28 %.	9,24 %.
N %.	7,65 %.	7,69 %.

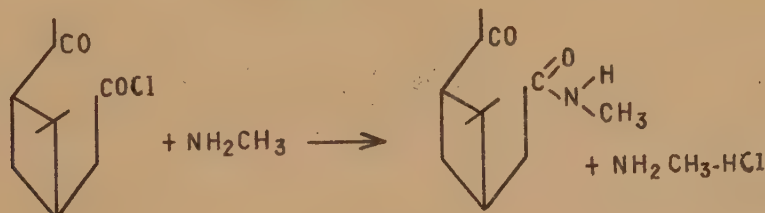
Dérivés préparés (nous donnons plus loin la technique de préparation de ces dérivés)

Semicarbazone F = 218°

Dinitrophenylhydrazone F = 113°

II - PREPARATION DU N-METHYL PINONAMIDE

Les amides N substitués de l'acide pinonique n'étaient pas connus, ni dans la série d, ni dans la série L. Nous en avons préparé quelques-unes à partir du chlorure de l-pinonyle



Nous avons préparé l'amide l-pinonique monosubstitué par un groupement méthyle, par l'action de la méthylamine en solution benzénique anhydre sur le chlorure de pinonyle lévogyre.

Mode opératoire.-

Dans un Erlenmeyer refroidi extérieurement par un bain de glace nous avons mis 2,02 g de chlorure de l-pinonyle (1/100M) en solution benzénique anhydre (conc. 50 %) et ajouté peu à peu une solution de méthylamine dans le benzène anhydre (conc. 3,5%) de manière à mettre en réaction le double de la quantité théorique de méthylamine soit 0,62 g (1/50 M). La fixation de l'acide chlorhydrique issu de la réaction se fait sur l'excès de méthylamine.

Il y a formation d'un précipité blanc de chlorhydrate de méthylamine, insoluble dans le benzène, que nous avons séparé par essorage.

Poids = 0,73 gr.

F = 230°

L'évaporation de la solution benzénique a laissé une substance huileuse, ne cristallisant pas et qui est un mélange de l'amide formée et d'acide pinonique provenant d'une hydrolyse partielle du chlorure, très sensible à l'action de l'humidité atmosphérique. Pour séparer ces deux produits, nous avons repris par l'eau et épuisé à l'éther dans lequel l'acide est très soluble ; nous avons ainsi récupéré 0,34 g d'acide ; la solution aqueuse est évaporée à sec sur le bain marie et la cristallisation du résidu est amorcée par grattage des parois du cristalliseur avec une baguette de verre. Les cristaux obtenus sont impurs. Nous les avons redissous dans de l'alcool à 95° ; après décoloration de la solution par ébullition 15 minutes avec du charbon actif et évaporation, nous avons obtenu des aiguilles incolores

Poids = 1,52 g.

Rendements = 63,8 %

F = 70°

$[\alpha]_D^{20} = - 9^{\circ}2$ (Sol. CHCl_3 à 4,5 %)

Analyse :

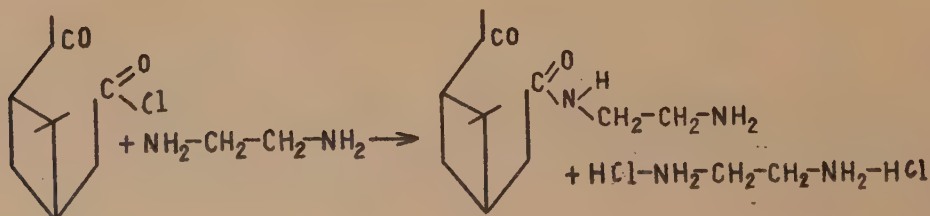
	Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$	Trouvé
C %	67 %	67,35 %
H %	9,64 %	9,63 %
N %	7,10 %	7,15 %

Dérivés préparés :

Semicarbazone F = 145°

Dinitrophénylhydrazone F = 99°

III - PREPARATION DE L'AMINO-1-ETHYL-2-N-PINONAMIDE



Nous avons préparé amino-1-éthyl-2-N-pinonamide par l'action de l'éthylènediamine, en solution benzénique anhydre, sur le chlorure de 1-pinonyle.

Mode opératoire.-

Dans un erlenmeyer nous avons mis 2,025 g (1/100 M) de chlorure de 1-pinonyle et 1,200 g (1/50 M), soit le double de la quantité théorique) d'éthylènediamine en solution dans 20 ml de benzène anhydre et nous avons chauffé au bain-marie à reflux pendant 15 minutes.

Nous avons évaporé la solution benzénique et obtenu une substance huileuse que nous avons dissous dans l'alcool éthylique: le di-chlorhydrate d'éthylènediamine précipite ($\rho = 1,63$). Nous l'avons séparé par essorage après réfrigération de la solution alcoolique; cette dernière est ensuite évaporée et nous avons obtenu une substance huileuse qui n'a pas cristallisé même après trituration dans les solvants suivants : éther, éther de pétrole, acétone, benzène, alcool butylique, alcool méthylique et chloroforme.

On peut se demander si le traitement du dérivé pinonique en milieu alcalin n'a pas produit une isomérisation et si nous ne sommes pas en présence de dérivés transpinoniques incristallisables comme l'acide lui-même. Nous examinons plus loin cette remarque.

Nous avons fait alors la dinitrophénylhydrazone de cette substance et nous avons obtenu des cristaux jaune foncé.

$$F = 79^{\circ}$$

Analyse :

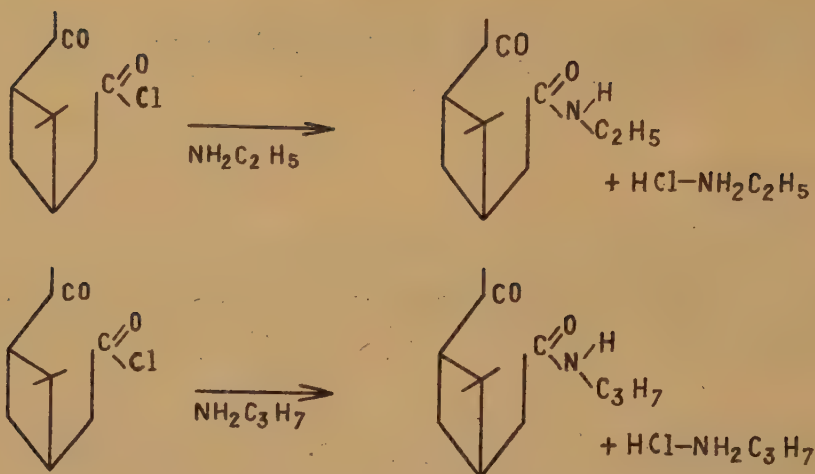
	Calculé pour $C_{18}H_{26}O_5N_6$	Trouvé
C %	53 %	53,07 %
H %	6,4 %	6,5 %
N %	20,6 %	20,55 %

IV - PREPARATION DU N-ETHYL-PINONAMIDE

ET DU N-PROPYL-PINONAMIDE

Nous avons suivi la technique déjà décrite et nous avons obtenu dans les deux cas une substance huileuse qui n'a pas cristallisé, même après trituration dans les solvants ordinaires.

Nous avons fait alors les dérivés de ces deux substances et obtenu la dinitrophénylhydrazone et la semicarbazone.



Dérivés du N-éthyl-pinoamide :

Dinitrophénylhydrazone $F = 95^\circ$

Semicarbazone $F = 200^\circ$

Analyse : Dinitrophénylhydrazone

	Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_5$	Trouvé
C %	55,3	55,2
H %	6,5	6,3
N %	18,0	17,9

Dérivés du N-propyl-pinoamide :

Dinitrophénylhydrazone $F = 74^\circ$

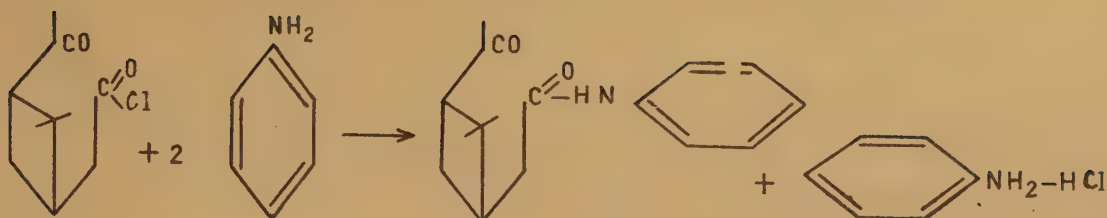
Semicarbazone $F = 127^\circ$

Analyse : Dinitrophénylhydrazone

	Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}_5$	Trouvé
C %	56,4	56,2
H %	6,3	6,6
N %	17,1	17,2

V - PREPARATION DE L'ANILIDE PINONIQUE

L'anilide de l'acide droit avait déjà été préparée par Melle HAM ; celle de l'acide gauche n'était pas connue.



Nous avons préparé l'anilide pinonique par l'action du chlorure de 1-pinonyle sur l'aniline fraîchement distillée.

Mode opératoire.-

Dans un ballon nous avons mis 5 g de chlorure de 1-pinonyle dissous dans 20 ml de benzène anhydre et 5 g d'aniline récemment rectifiée. Nous avons chauffé au bain-marie pendant 5 minutes. Il y a précipitation du chlorhydrate d'aniline que nous avons séparé par essorage.

La solution benzénique a été lavée successivement avec 5 ml d'eau, 10 ml de HCl à 5 %, 10 ml de CO_3Na_2 à 10 % et 5 ml d'eau.

La solution benzénique est ensuite évaporée jusqu'à obtention d'une substance colorée que nous avons dissous dans l'éther. Cette solution, par refroidissement à la glacière, laisse déposer des cristaux d'anilide pinonique que nous avons recueillis.

Anilide pinonique obtenu = 2,24 grammes

Rendements = 35 %.

F = 87° (P.F. anilide d-pinonique de Melle HAM: 84-85°)

$[\alpha]_D = +3^{\circ}8$ (Sol. CHCl_3 à 4,35 %)

Il faut remarquer que l'anilide issu de la réaction effectuée avec le chlorure lévogyre a un pouvoir rotatoire dextrogyre.

Analyse :

	Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$	Trouvé
C %	75,19 %	75,22 %
H %	8,09 %	8,11 %
N %	5,39 %	5,35 %

Dérivés préparés :

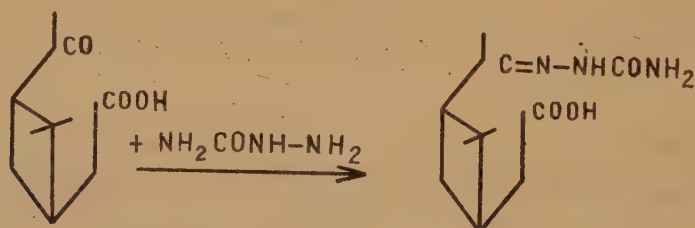
Semicarbazone F = 140°

Dinitrophénylhydrazone F = 144°

Si le principe de la préparation de ces dérivés est très simple, leur isolement est, par contre, excessivement compliqué. En fait, ces amides sont préparés en présence d'un excès d'ammoniac ou d'un excès de base et on peut supposer que le milieu alcalin favorise l'isomérisation des amides dans la forme trans, si bien que nous devons avoir un mélange des deux formes en équilibre, cis $\rightleftharpoons$ trans, et qu'il nous a été très difficile de séparer des formes cristallines dans la plupart des cas. Nous avons chauffé le N anilide pinonique avec de l'aniline d'une part et avec de la diéthylamine d'autre part et dans les deux cas nous n'avons pu retrouver de produit cristallisé, ce qui vient à l'appui de l'hypothèse précédente. Avec le N-éthyl-pinonamide et le N-propyl-pinonamide nous n'avons même obtenu que la forme huileuse et avons dû recourir au dérivé de la fonction cétone, la dinitrophénylhydrazone pour caractériser ces produits.

VI - SEMICARBAZONES DES DIFFERENTS PRODUITS

Toutes les semicarbazones des amides précédents ont été préparés suivant une technique standard.



Préparation.-

Nous avons dissous 1 g de la substance, dont nous désirons obtenir la semicarbazone, dans un poids égal d'alcool à 95° et ajouté 4 ml de réactif préparé comme suit : 10 g d'acétate de potassium dissous dans 20 ml d'eau sont mélangés avec 10 g de chlorhydrate de semicarbazide dissous dans 20 ml d'eau ; on filtre le réactif qui se conserve bien pendant 10 à 15 jours. Le réactif et la cétone essayée forment un précipité que l'on essore après deux heures et lave à l'eau et à l'éther contenant une petite quantité d'alcool.

Semicarbazone de l'acide 1-pinonique F = 227°

Semicarbazone de l'amide 1-pinonique F = 218°

Semicarbazone de l'amino 1-éthyl-2 N-pinonamide : ne se forme pas.

Semicarbazone du N-méthyl-pinonamide F = 145°

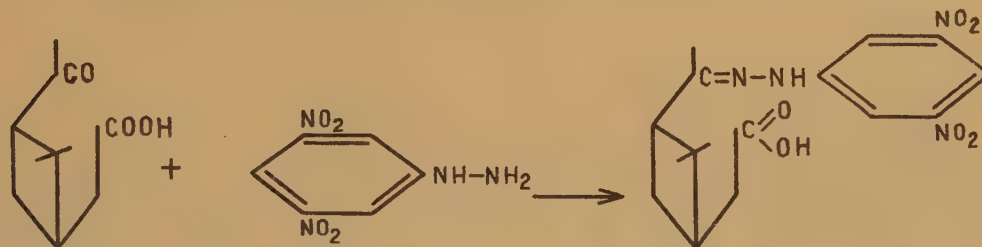
Semicarbazone du N-éthyl-pinonamide F = 200°

Semicarbazone du N-propyl-pinonamide F = 127°

Semicarbazone de l'anilide 1-pinonique F = 140°

VII - PREPARATION DES DINITROPHENYLHYDRAZONES.

Nous avons préparé les dinitrophénylhydrazones en utilisant le mode opératoire que nous indiquons pour l'acide pinonique, et auquel nous avons apporté quelques adaptations dans certains cas



Mode opératoire.-

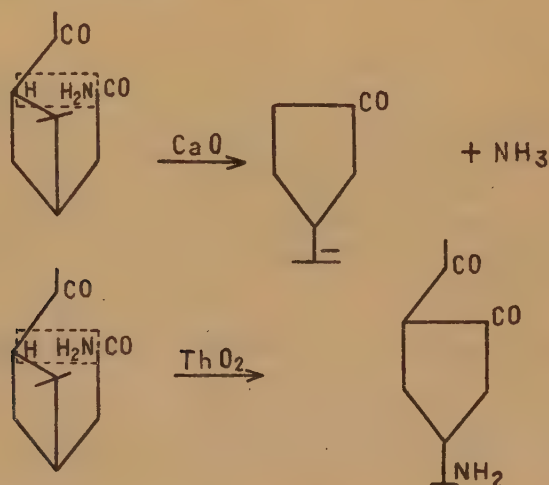
Nous avons chauffé 0,5 g de dinitro-2-4 phénylhydrazine dissous dans 25 ml d'alcool éthylique et un petit excès d'acide pinonique (0,60 g) jusqu'à ébullition. On laisse refroidir et on ajoute 0,5 ml d'acide chlorhydrique. Il se forme un solide qui se dissout immédiatement. On chauffe quelques minutes jusqu'à cristallisation. On essore et lave avec de l'alcool.

Dinitrophénylhydrazone de l'acide 1-pinonique	F = 135°
Dinitrophénylhydrazone de l'amide 1-pinonique	F = 113°
Dinitrophénylhydrazone de l'amino-1-éthyl-2 N-pinonamide	F = 79°
Dinitrophénylhydrazone du N-méthyl-pinonamide	F = 99°
Dinitrophénylhydrazone du N-éthyl-pinonamide	F = 95°
Dinitrophénylhydrazone du N-propyl-pinonamide	F = 74°
Dinitrophénylhydrazone de l'anilide 1-pinonique	F = 144°

Chapitre IV

ESSAIS DE TRANSPOSITION DE L'AMIDE PINONIQUE

Nous avons essayé de chauffer l'amide 1-pinonique en présence d'oxydes métalliques espérant obtenir, par analogie avec ce qui se passait avec l'acide pinonique, soit l'isopropénylcyclopentanone (en présence de chaux), soit l'acétyl isopropénylamino-cyclopentanone (chauffage en présence de ThO_2) suivant la réaction :



Nous avons pu effectivement observer un départ d'ammoniac pendant le chauffage mais nous n'avons pu obtenir la réaction caractéristique de la dicétone.

PARTIE EXPERIMENTALE

PYROLYSE DE L'AMIDE 1-PINONIQUE

Nous avons pris 3,86 g (1/50 M) d'amide 1-pinonique et nous les avons bien mélangés avec 1,20 g (1/50 M) de silice. Nous avons porté le mélange dans un bain d'alliage et chauffé jusqu'à 320° . Il y a dégagement d'ammoniac et distillation d'un liquide jaune d'une forte odeur, que nous avons recueilli. Poids : 1,4 g.

ESSAIS DE CARACTERISATION DE CE LIQUIDE.

1°) Nous avons essayé de faire le sel de cuivre de ce liquide, par addition d'une solution d'acétate de cuivre à 10 % en vue de détecter la présence de dicétone, qui se produit dans le cas de la pyrolyse de l'acide pinonique.

Il n'y a pas formation de sel de cuivre, donc pas 1-oldione obtenue par Melle HAM.

2°) Nous avons essayé de faire la semicarbazone de ce produit, mais il n'y a pas de formation de semicarbazone; l'iso-propényl-cyclopentanone donne facilement une semicarbazone.

3°) Nous avons redistillé de liquide. Il bout à 68° sous 50 mm.

Nous rappelons les caractéristiques de l'amide et de l'acide

PF = 120°

PF = 60°

4°) Nous avons préparé la dinitrophénylhydrazone du produit distillé et nous avons obtenu des cristaux bruns F = 97° la dinitrophénylhydrazone du produit de départ fondant à 113°

Analyse :

	Calculé pour $C_{16}H_{19}O_4N_5$	Trouvé
C %	55,6	55,4
H %	5,5	5,5
N %	20,2	20,4

Le produit obtenu contient donc encore un groupe carbonyle

5°) Nous avons chauffé ce liquide avec de la soude : il y a dégagement d'ammoniac ce qui est en accord avec l'hypothèse d'une formation de nitrile.

6°) La solution sodique précédente a été neutralisée, par l'acide sulfurique au 1/4 jusqu'à pH = 2 et extraite à l'éther.

L'extrait éthéré est évaporé et le résidu huileux additionné de chlorhydrate de semicarbazide tamponné par de l'acétate de potassium.

Nous avons obtenu avec ce nouveau produit une semicarbazone qui, recristallisée dans l'alcool, n'est pas apparue sous la forme des cristaux octogonaux caractéristiques de la semicarbazone de l'acide pinonique. La structure de cet acide n'est donc pas conservée dans le nitrile et nous n'avons pu, ne disposant pas d'un temps suffisant, éclaircir la structure réelle de ce nouveau nitrile. Nous nous proposons de reprendre ces expériences ultérieurement, dès notre retour à Bogota.

CONCLUSIONS

Comme nous ne disposions que d'une durée de séjour très limitée en France, notre travail n'est qu'une faible contribution, et nous nous en excusons, à l'étude des dérivés pinoniques qui pourront avoir un intérêt pharmacodynamique par la suite.

Nous avons préparé cinq amides de la série pinonique : lévogyre, qui n'étaient pas connus, ce sont les :

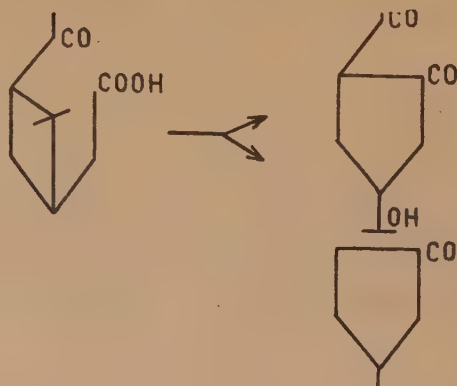
Amide 1-pinonique
N-méthyl 1-pinonamide
N-éthyl 1-pinonamide
N-propyl 1-pinonamide
amino-1-éthyl-2 N-pinonamide

Leur préparation est aisée, en principe : -action de l'ammoniaque ou des amines sur le chlorure de l'acide pinonique lévogyre, que nous avons préparé pour la première fois - mais l'isolement de ces composés est, comme nous l'avons vu plus haut, rendu très difficile par la possibilité d'isomérisation partielle, en milieu alcalin, des formes cis solides en forme trans huileuses. Si cette isomérisation est peu marquée quand il s'agit d'ammoniac, ce qui nous a permis d'obtenir aisément la 1-pinonamide cristallisée, il n'en est plus de même avec certaines amines et nous n'avons pu isoler les formes cristallines dans le cas de

N-éthyl-pinonamide
N-propyl-pinonamide
Amino-1-éthyl-2 N-pinonamide

Nous avons caractérisé nos produits par la formation de dinitro-phénylhydrazones cristallisés qui réussit dans tous les cas et par la formation de semi-carbazones pour laquelle, nous n'avons eu qu'un échec.

Nous avons aussi essayé de voir si les réactions de transposition valables pour l'acide pinonique :



s'effectuent également avec l'amide, NH_2 se comportant souvent comme l'hydroxyle.

La réaction est complexe; nous avons pu mettre en évidence la libération d'ammoniaque ; il y a vraisemblablement déshydratation de l'amide en nitrile ; nous n'avons jamais pu caractériser les cétones qui se forment dans le cas de l'acide pinonique et l'hydrolyse du nitrile supposé n'aboutit pas à l'acide pinonique.

COMPOSES NOUVEAUX OBTENUS AU COURS DE CE TRAVAIL.

Chlorure de 1-pinonyle

Amide 1-pinonique

N-méthyl 1-pinonamide

N-éthyl 1-pinonamide

N-propyl 1-pinonamide

amino-1-éthyl-2-N-pinonamide

Semicarbazones de :

Amide 1-pinonique

N-méthyl 1-pinonamide

N-éthyl 1-pinonamide

N-propyl 1-pinonamide

Anilide pinonique

Dinitrophenylhydrazones de :

Amide 1-pinonique

N-méthyl pinonamide

N-éthyl pinonamide

N-propyl pinonamide

Amino-1-éthyl-2 N-pinonamide

Anilide pinonique

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - HAM-POK-SOON - Thèse Pharmacie - Paris, 1953.
- 2 - BOIME (A.) - Thèse Pharmacie - Paris, 1952.
- 3 - WAGNER - Ber. dtsh. chem. Ges. 1894, 27, 1644.
- 4 - RUZICKA et TREBLER - Helv. Chim. Act. 1921, 4, 666.
- 5 - TIEMANN (J.) et SEMMLER - Ber. dtsh. chem. Ges. 1895, 28, 1344
- 6 - TIEMANN - Ber. dtsh. chem. Ges. 1896, 29, 127-128-529.
- 7 - ANSCHUTZ - Liebigs Ann. 1907, 354, 121.
- 8 - BAEYER - Ber. dtsh. chem. Ges. 1896, 29, 13, 25, 1923, 1910.
- 9 - BARBIER et GRIGNARD - C.R. 1908, 148, 600 et
Bull. Soc. chim. 1910, 7, 548.
- 10 - RUZICKA - Helv. chim. Acta, 1920, 3, 766.
- 11 - DUPONT et BRUS - Ann. chim. 1923, 18, 186.
- 12 - DELEPINE (M.) - Bull. Soc. chim. 1936, 3, 1369 et
Bull. Inst. Pin. 1936, 3, 174.
- 13 - DELEPINE (M.) - Bull. Soc. chim. 1936, 3, 1378.
- 14 - BAUEOFF - J. Ch. Pharm. Von Schweigger t. 19, p. 313.
- 15 - DUMAS (J.B.) - C.R. 1830, Ann. chim. Phys. 1830, 44, 129 à 144.
- 16 - WOELER et LIEBIG - Liebigs Ann. 1832, 3, 352.
- 17 - CAHOUS - C.R. 1846, 22, 847 ; Ann. chim. Phys. 1848, 23, 349.
- 18 - BALARD - Ann. chim. Phys. 1842, 4, 93.
- 19 - KUNDIG - Liebig Ann. 1858, 105, 277.
- 20 - MENSCHUTKIN - J. prakt. chem. 1884(2) 29, 422, 442, 445.
- 21 - WURTZ - Ann. chim. 1854, 42, 53.
- 22 - LETTS - Ber, 1872, 5, 669.
- 23 - SCHULTZE - J. prakt chem. 1883 (27) 27, 514.
- 24 - MEHLIS - Liebigs Ann. 1877, 185, 367.

- 25 - ENGLER - Liebigs Ann. 1869, 149, 305.
 - 26 - BODROUX et TABOURY - Bull. Soc. chim. 1891, 7, 670.
 - 27 - BOUVEAULT - Bull. Soc. chim. 1893, 9, 370.
 - 28 - PICKARD et CARTER - J. chem. Soc. 1901, 79, 520.
 - 29 - WILLGERODT - Ber. 1887, 20, 2469.
 - 30 - WILLGERODT - Ber. 1888, 21, 534, 535.
 - 31 - BAMBERGER et SCHEUTZ - Ber. 1901, 34, 2268.
 - 32 - KINDLER - Liebigs Ann. 1923, 431, 187.
 - 33 - CATTERMANN - Liebigs Ann. 1888, 244, 49.
 - 34 - HOFMANN - Ber. 1882, 15, 1978.
 - 35 - GERHARDT - C.R. 1853, 36, 655. Liebigs Ann. 1846, 60, 300.
 - 36 - AUTENRIETH - Ber. 1901, 34, 186.
 - 37 - LIEBIGS et WOEHLER - Liebigs Ann. 1870, 3, 268.
 - 38 - KRAFT et STAUFFER - Ber. 1882, 15, 1728.
 - 39 - ASCHAN - Ber. 1898, 31, 2344.
 - 40 - TITHERLEY - J. chem. Soc. 1894, 65, 521.
" " " 1901, 79, 391.
 - 41 - BECKMANN - Ber. 1886, 19, 989, Ber. 1887, 20, 2580.
 - 42 - GERHARDT - Liebigs Ann. 1846, 60, 311.
-

Paris, le 5 Novembre 1954

Vu, le Doyen

R.FABRE

VU

et permis d'imprimer
le Recteur de

l'Académie de Paris

Le Vice-Président du Conseil de
l'Université de Paris

M. DAVY

